

Karaciğer Sağlığı İçin Kullanılan Besin Takviyeleri: Literatürün Gözden Geçirilmesi

Dietary Supplements for Liver Health: A Review of the Literature

İlker ŞEN

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Özet • Karaciğer hastalıklarında besin takviyeleri ve nutrasötiklerin potansiyel faydaları son yıllarda giderek daha fazla araştırılmaktadır. Bu derlemede, vitaminler, mineraller ve bitkisel destekler dahil olmak üzere çeşitli takviyelerin karaciğer sağlığı üzerindeki etkileri sistematik olarak incelenmiştir. Non-al-kolik yağlı karaciğer hastalığı, viral hepatitler, kolestatik hastalıklar ve siroz gibi başlıca karaciğer hastalıklarında kullanılan desteklerin etkinlik ve güvenlik profilleri güncel randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler ışığında özetlenmiştir. Aynı zamanda Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği ve Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği gibi önde gelen karaciğer derneklerinin bu takviyelere ilişkin önerileri karşılaştırmalı biçimde değerlendirilmiştir. Bulgular, her bir takviyeye dair önerilen dozlar, doğal kaynaklar, çalışma kalitesi ve klinik kılavuzlardaki yeri bakımından tablolara desteklenmiştir. Sonuç olarak, bazı takviyelerin belirli hasta gruplarında yararlı olabileceği gösterilmekle birlikte, genel popülasyonda veya tüm karaciğer hastalıklarında rutin kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Takviyeler ancak belirli endikasyonlarda, hekim gözetiminde ve mevcut kılavuzlar doğrultusunda kullanılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer hastalıkları, besin takviyesi, vitamin, nutrasötik, kılavuz önerileri

Abstract • The potential benefits of dietary supplements and nutraceuticals in liver diseases have become an increasingly researched topic in recent years. This review systematically examines the effects of various supplements -including vitamins, minerals, and herbal products- on liver health. The efficacy and safety profiles of these agents in non-alcoholic fatty liver disease, viral hepatitis, cholestatic disorders, and cirrhosis are summarized based on current randomized controlled trials and meta-analyses. Additionally, recommendations from leading liver societies such as American Association for the Study of Liver Diseases, The European Association for the Study of the Liver, and The Asian Pacific Association for the Study of the Liver regarding these supplements are compared. Findings are supported by tables that outline suggested dosages, natural sources, study quality, and guideline positions for each supplement. While certain supplements may offer benefits in selected patient populations, there is insufficient evidence to support their routine use in all liver diseases or the general population. Supplements should only be used for specific indications, under medical supervision, and in accordance with current clinical guidelines.

Key words: Liver diseases, dietary supplement, vitamin, nutraceutical, guideline recommendations

GİRİŞ

Karaciğer hastalıkları, dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda besin takviyeleri ve nutrasötikler, özellikle kronik karaciğer hastalıklarını destekleyici veya tedavi edici amaçla yaygın biçimde kullanılmaktadır (1). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) başta olmak üzere birçok kronik karaciğer hastalığında oksidatif stres, inflamasyon ve metabolik bozukluklar rol oynadığı için, vitaminler, antioksidanlar ve bitkisel takviyelerin potansiyel faydaları yoğun araştırma konusudur (2). Ancak bugüne dek NAFLD için kanıtlanmış tek tedavi yaklaşımı halen yaşam tarzı değişikliği ile kilo kaybı ve belirli hasta alt gruplarında E vitamini desteğidir (3). Bunun dışında, besin takviyelerinin etkinliği konusundaki veriler genellikle tutarsız veya yetersiz olup, klinik uygulamada rutin kullanımları kılavuzlarca sınırlı öneri almaktadır (4).

Bu derlemede, konuyla ilgili literatürde yayınlanan çalışmaları inceleyerek karaciğer sağlığını iyileştirdiği savunulan takviyeleri sistematik olarak değerlendirmeyi amaçladık. İncelemede vitaminler, mineraller ve bitkisel kaynaklı takviyeler ele alınmış; bunların genel karaciğer sağlığı ve özgül karaciğer hastalıkları [NAFLD/non alkolik steatohepatit (NASH), viral hepatit B-C, siroz, kolestatik hastalıklar gibi] üzerindeki etkileri incelenmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) ve gözlemsel insan çalışmalarının sonuçları derlenmiş; hayvan model verilerine yalnızca destekleyici bilgi kapsamında değinilmiştir. Ayrıca Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD), Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ve Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği (APASL) gibi önde gelen karaciğer derneklerinin güncel kılavuzlarında bu takviyelerin ne derece yer aldığı incelenmiştir. Bulgular, her takviye için çalışma sayısı, insan/hayvan verileri, yayın kalitesi, önerilen dozlar, doğal kaynaklar ve kılavuzlardaki yeri açısından tablolarla desteklenmiştir.

VİTAMİN TAKVİYELERİ (Tablo 1)

Vitamin E (α-tokoferol)

E vitamini, güçlü bir antioksidan olduğundan NASH patogenezindeki oksidatif stres hasarını azaltma potansiyeliyle yoğun araştırılmıştır (4). NASH'lı hastalarda yapılan çok sayıda klinik çalışma, yüksek doz E vitamini takviyesinin karaciğer yağlanması ve inflamasyonunda iyileşme sağlayabileceğini

göstermiştir (5). Özellikle 800 IU/gün dozunda doğal form α-tokoferol verilmesini değerlendiren bir RKÇ olan PIVENS çalışmasında, diyabeti olmayan NASH erişkinlerinde 96 haftalık E vitamini tedavisi plaseboya kıyasla steatoz, hepatik inflamasyon ve hücre balonlaşmasında belirgin iyileşme ve %36 oranında NASH resolüsyonu sağlamıştır (6). Çocuklarda ise sonuçlar tutarsızdır; TONIC çalışmasında 800 IU/gün E vitamini kullanımının pediatrik NAFLD'de alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerini veya histolojiyi iyileştirmediği bildirilmiştir (7).

2015 yılında yapılan bir meta-analizde, E vitamini takviyesinin genel olarak NAFLD'lı çocuk ve erişkinlerde aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerini yaklaşık 13 U/L, ALT'yi yaklaşık 22-29 U/L azalttığı; histolojik steatoz, iltihaplanma ve hepatoselüler balonlaşmada plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmeler sağladığı ortaya konmuştur. Bazı çalışmalarda fibrozis skorunda da küçük iyileşmeler bildirilmiştir (8).

E vitamini tedavisinin etkinliğine dair veriler orta kalitede kanıt düzeyindedir: Yetişkin NASH'ta yararlı etkiler birden çok RKÇ ve meta-analizle desteklenirken, uzun dönem güvenlik konusu tartışmalıdır. Yüksek doz (≥ 800 IU/gün) E vitamini kullanımının bazı çalışmalarda tüm nedenlere bağlı mortalitede hafif artış ve 50 yaş üstü erkeklerde prostat kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9,10). Bu nedenle E vitamini desteği planlanırken olası riskler hasta ile tartışılmalıdır.

Kılavuzlar güncel olarak diyabetik olmayan ve sirozu bulunmayan biyopsiyle doğrulanmış NASH olgularında E vitamini ilk basamak farmakolojik tedavi seçeneği olarak önermektedir (6). Diyabetik NASH hastalarında veya siroz evresine gelmiş NAFLD olgularında ise E vitamini rutin olarak önerilmemektedir. E vitamini doğal olarak en zengin bitkisel yağlar, kuruyemiş ve tohumlarda bulunur; ancak tedavi amacıyla NASH çalışmalarında çok yüksek dozlar (günlük yaklaşık 800 IU, yani 400-800 mg) kullanılmıştır (5).

Vitamin D

Son on yılda D vitamini eksikliği ile kronik karaciğer hastalıklarının şiddeti arasında ilişki olabileceği dikkat çekmiş ve D vitamini takviyesinin olası yararları araştırılmaya başlanmıştır (11). NAFLD hastalarında D vitamini eksikliği sık görülmekte

Tablo 1. Vitamin takviyeleri ve karaciğer sağlığına etkileri.

Takviye	İnsan / Hayvan Çalışmaları	Kanıt Düzeyi	Kılavuzda Öneriliyor mu?	Kullanılan Doz	Doğal Kaynaklar
Vitamin E (α -tokoferol)	İnsan (çoklu RKÇ)	Orta düzey kanıt (NASH'ta histoloji ve ALT/AST iyileşmesi); uzun dönem güvenlik tartışmalı	NAFLD/NASH (sınırlı kullanım-non-diyabetik NASH hastaları) diyabetik veya sirotik hastalarda önerilmez. Diğer karaciğer hastalıklarında rutin kullanılmaz.	800 IU/gün	Bitkisel yağlar, badem, fındık
Vitamin D	İnsan (erişkin NAFLD); hayvan destek verileri	Düşük-orta düzey kanıt (ALT ve metabolik parametrelerde küçük iyileşmeler)	Kolestatik hastalıklarda kemik sağlığı için önerilir, NAFLD tedavisi için önerilmez.	800 - 2000 IU/gün	Güneş ışığı, yağlı balık
Vitamin C	İnsan verisi kısıtlı; hayvan modelleri (C vitamini eksikliği yağlı karaciğer ilişkisi)	Düşük	Önerilmiyor	500 - 1000 mg/gün	Turuncgiller, kivi, kırmızı biber, yeşil yapraklı sebzeler
B Vitaminleri (B ₁ , B ₉ , B ₁₂)	İnsan gözlemsel ağırlıklı	Orta	Tiamin: Alkolik hepatitte nörolojik koruma için rutin. Diğerleri için eksiklik varsa replasman	Tiamin (B₁): 100 mg/ gün (özellikle ALD'de) Kolin: 500 - 1000 mg/gün	B vitaminleri: Et, tam tahıl, yeşil sebzeler.
A Vitamini	İnsan gözlemsel	Düşük	Eksiklikte dikkatli replasman	5000 IU/gün (toksikiteye dikkat)	Karaciğer, havuç, tatlı patates
K Vitamini	İnsan gözlemsel	Orta	PBC ve kolestazda eksiklikte önerilir	1 - 10 mg IV	Yeşil sebzeler, bitkisel yağlar, bağırsak florası

RKÇ: Randomize kontrollü çalışmalar; NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı; NASH: Non-alkolik steatohepatit; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; ALD: Alkolik karaciğer hastalığı; PBC: Primer biliyer kolanjit.

ve düşük D vitamini düzeyleri daha ileri fibrozis ile ilişkilendirilmektedir (12). Vitamin D'nin insülin direnci, inflamasyon ve fibrojeniz üzerindeki modülatör etkileri nedeniyle NAFLD'de terapötik potansiyeli olduğu öne sürülmüştür (12).

2021 yılında yapılan bir meta-analizde, toplam 16 RKÇ'nin birleşik analizi D vitamini takviyesinin NAFLD'lı hastalarda bazı metabolik ve biyokimyasal parametreleri iyileştirdiğini göstermiştir (13). Özellikle vücut kütle indeksi (VKİ), vücut ağırlığı ve bel çevresi D vitamini alan gruplarda plaseboya kıyasla hafif fakat anlamlı düzeyde azalma göstermiştir. Ayrıca ALT düzeylerinde ortalama yaklaşık 4 U/L düşüş saptanmıştır (13).

Buna karşın AST, alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT) gibi diğer karaciğer enzimlerinde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. D vitamini desteğiyle açlık glukozu, insülin direnci homeostatik modeli değerlendirilmesi (HOMA-IR) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinde de iyileşmeler rapor edilmiştir (13).

Bununla birlikte, D vitamini takviyesinin karaciğer histolojisi veya fibrozis üzerine belirgin bir etkisi olduğuna dair kanıt halen yetersizdir (14). Yakın tarihli kapsamlı bir derlemede, D vitamini takviyesinin NAFLD'lı hastalarda transaminazlar veya kan lipid profili üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlamadığı sonucuna varılmıştır (14).

Hali hazırda hiçbir büyük karaciğer derneği, D vitamini spesifik olarak NAFLD tedavisi için önermemektedir. Ancak kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde D vitamini eksikliğinin giderilmesi genel sağlık ve kemik metabolizması için önemlidir. Bu nedenle primer biliyer kolanjit (PBC) gibi kolestatik hastalıklarda ve sirozlu hastalarda kılavuzlar kemik sağlığını korumak adına rutin kalsiyum ve D vitamini desteği tavsiye etmektedir (15).

D vitamini doğal olarak güneş ışığına maruziyetle deri sentezi ile sağlanır; ayrıca yağlı balıklar, balık yağı, yumurta sarısı ve güçlendirilmiş süt ürünlerinde bulunur (11).

Vitamin C ve Diğer Vitaminler

C vitamini (askorbik asit), güçlü antioksidan etkileriyle karaciğer hasarında koruyucu olabileceği hipotezini doğurmuştur. Hayvan modellerinde C vitamini eksikliğinin alkolsüz yağlı karaciğer gelişimini tetikleyebileceği gösterilmiş ve düşük C vitamini düzeyleri insan NAFLD olgularında daha şiddetli steatoz ile ilişkilendirilmiştir (16).

Bununla birlikte karaciğer hastalıklarında C vitamini takviyesinin etkinliğini değerlendiren kontrollü insan çalışmaları son derece sınırlıdır. NAFLD'lı erişkinlerde C vitamini desteğine dair veriler yetersiz olup, bir derlemede C vitamini takviyesini desteklemek için mevcut kanıt olmadığı bildirilmiştir (17).

B vitaminleri de karaciğer hastalıklarında destek amaçlı sık kullanılmakla birlikte, doğrudan hepatoprotektif etkileri net değildir. Tiamin (B₁ vitamini) özellikle alkolik hepatitte Wernicke ensefalopatisini önlemek için standart olarak uygulanır, ancak karaciğer hasarını iyileştirici etkisi yoktur (18).

Folat (B₉) ve B₁₂ vitamini eksiklikleri alkolik karaciğer hastalığında ve sirozda sık görülür; replasman eksiklik bulgularını düzeltir ancak özgül karaciğer patolojisini geriletmez (18). Kolin (B₄ vitamini olarak da bilinir) fosfatidilkolin sentezinde rol alarak karaciğerden yağların taşınmasını sağlar. Yetersiz kolin alımı, trigliseridlerin karaciğerde birikmesine ve karaciğer yağlanmasına yol açabilir. Parenteral beslenme solüsyonlarında genellikle kolin bulunmaz, bu da uzun süreli parenteral nutrisyon (PN) uygulanan hastalarda kolin eksikliğine ve karaciğer hasarına neden olabilir (19).

A vitamini ise karaciğerde depolanır ve toksisite riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır; karaciğer hastalarında A vitamini ancak belirgin eksiklik varsa verilmelidir. K vitamini, kolesta-

tik hastalıklarda emilim bozukluğuna bağlı olarak eksilebilir ve buna bağlı koagülopati gelişebilir; bu durumlarda parenteral K vitamini ile düzeltme yapılır (20).

Özetle, B, A ve K vitaminleri karaciğer hastalarında genel destek ve eksiklik giderme amaçlı kullanılsa da; doğrudan karaciğer hasarını tedavi edici faydaları kanıtlanmamıştır (18-20).

MİNERAL TAKVİYELERİ (Tablo 2)

Çinko

Çinko, vücutta birçok enzimatik reaksiyonun kofaktörü olup karaciğer fonksiyonlarında da önemli rol oynar. Kronik karaciğer hastalığı olan özellikle sirotik hastalarda çinko düzeyleri düşük bulunmuştur (21). Çinko, üre döngüsünde anahtar enzimleri aktive ettiğinden, çinko eksikliğinde amonyak metabolizması bozulabilir ve hepatik ensefalopati (HE) tablosu ağırlaşabilir (22).

Bu gözlemler ışığında çinko desteğinin sirozlu hastalarda nörolojik fonksiyonlara etkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda uzun süreli oral çinko sülfat veya asetat takviyesinin, özellikle çinko düzeyi düşük siroz hastalarında, minimal ve orta dereceli HE'nin iyileşmesine katkı sağladığı bildirilmiştir. Bir meta-analizde çinko takviyesi ile laktülozun birlikte kullanımının, 3-6 aylık tedavi sonunda mental performansı ölçen sayı bağlantı testinde belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir (22).

Buna karşın aynı analizde kombine çinko + laktüloz tedavisinin serum amonyak düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş yaratmadığı ve genel sağ kalma etkisinin net olmadığı belirtilmiştir (22). Yine de mevcut veriler, çinko deste-

Tablo 2. Mineral takviyeleri ve karaciğer sağlığına etkileri

Takviye	İnsan / Hayvan Çalışmaları	Yayın Kalitesi	Kılavuzda Öneriliyor mu?	Kullanılan Doz	Doğal Kaynaklar
Çinko	İnsan	Orta	HE yönetiminde destek	50 - 150 mg/gün	Kırmızı et, ıstiridye, kabak çekirdeği
Selenyum	İnsan + Hayvan	Düşük	Rutin önerilmiyor	100 - 200 mcg/gün	Brezilya cevizi, ton balığı
Magnezyum	İnsan	Düşük	Önerilmiyor	200 - 400 mg/gün	Kuruyemişler, tam tahıllar
Demir/Bakır	İnsan	-	Spesifik hastalıklarda depolanma mevcut. Sadece eksiklik/özel durumlarında takviye düşünülür.	Değişken	Et, sakatatlar

HE: Hepatik ensefalopati.

ğinin HE'yi önlemede ve bilişsel fonksiyonları geliştirmede faydalı olabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle 2014 AASLD-EASL Hepatik Ensefalopati kılavuzu, standart tedaviye yanıt vermeyen olgularda çinko desteğinin destekleyici tedavi olarak düşünülebileceğini belirtmiştir (23).

Çinko takviyesinin NAFLD üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Çinkonun insülin direncini azaltıcı ve antioksidan etkileri nedeniyle, NAFLD'lı bazı küçük hasta serilerinde çinko desteğiyle ALT ve steatoz ölçütlerinde iyileşmeler rapor edilmiştir (24). Ancak bu alandaki kanıtlar sınırlı ve tutarsızdır.

Çinkonun en bol bulunduğu doğal gıdalar arasında kırmızı et, deniz ürünleri (özellikle istiridye), kuruyemiş ve baklagiller bulunmaktadır. Sirozlu hastalarda genellikle günlük çinko sülfat veya asetat formlarıyla 50-150 mg elemental çinko takviyesi kullanılmaktadır (22).

Diğer Mineraller (Selenyum, Magnezyum, Demir)

Selenyum, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin yapısında yer alan esansiyel bir iz mineraldir. Selenyum eksikliği, özellikle ileri derecede kolestatik hastalığı olan veya uzun süre parenteral beslenme alan hastalarda görülebilir ve oksidatif stresin artmasına katkıda bulunabilir (25).

NAFLD'lı bireylerde düşük selenyum düzeylerinin daha şiddetli fibrozisle ilişkili olabileceğini bildiren gözlemsel çalışmalar vardır (26). Bununla birlikte, selenyum takviyesinin karaciğer yağlanması veya fibrozisi üzerindeki etkilerini doğrudan inceleyen kontrollü çalışma sayısı çok azdır. Bazı küçük ölçekli çalışmalarda E vitamini ile birlikte selenyum verilmesinin NASH olgularında karaciğer enzimlerini iyileştirebileceği öne sürülmüşse de sonuçlar net değildir. Dolayısıyla selenyum için kanıt kalitesi düşüktür ve rutin öneri yapılmamaktadır (25,26).

Magnezyum eksikliği de alkolik karaciğer hastalığında yaygındır ve insülin direncini kötüleştirebilir. Ancak magnezyum takviyesinin karaciğer hastalarında klinik sonuçlara etkisi hakkında sınırlı veri vardır (27).

Demir ve bakır gibi elementler ise özel durumlardadır:

- Hemokromatoziste demir kısıtlanır (28),
- Wilson hastalığında bakır şelasyonu yapılır (29).

Bu durumlar haricinde rutin mineral takviyesi uygulanmaz; aksine, bu minerallerin birikimi karaciğere zarar verebilir (28,29).

Özetle, çinko dışındaki minerallerin takviye edilmesi genellikle spesifik bir eksiklik veya metabolik ihtiyaç durumunda gündeme gelir. Kronik karaciğer hastalarında mineral desteği kişiselleştirilmelidir: Örneğin kolestatik veya ilerlemiş siroz varsa selenyum, çinko eksikliği araştırılabilir ve yerine konabilir (25).

Ancak genel popülasyonda karaciğer sağlığını güçlendirmek amacıyla mineral takviyesi almak için yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır (25-29).

BİTKİSEL ve DİĞER TAKVİYELER (Tablo 3, 4)

Deve Dikeni Ekstresi (Silymarin)

Silymarin, süt dikenini (*Silybum marianum*) bitkisinden elde edilen flavonolignan karışımıdır ve yüzyıllardır halk arasında karaciğer koruyucu olarak kullanılmaktadır (30). Silibinin A ve silibinin B olmak üzere iki diastereomerin karışımıdır. Silymarinin antioksidan, antiinflamatuvar ve antifibrotik etkileri preklinik çalışmalarda iyi belgelenmiştir (30). Hepatosit membran stabilizasyonu sağlayarak toksinlerin hücre içine girişini engeller. Antifibrotik etki göstererek dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) sinyal yolunu inhibe eder.

NAFLD hastalarında silymarin takviyesini değerlendiren yakın tarihli randomize çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir. 2017 yılında yapılan bir çalışmada, yüksek doz silymarin (günlük yaklaşık 700 mg, standardize silibinin içerikli) 48 hafta süreyle verildiğinde NASH'lı hastalarda plaseboya kıyasla nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite (NAS) skorunda belirgin iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir (31). Ancak aynı çalışmada ALT seviyelerinde düşüş ve magnetik rezonans (MR) ile ölçülen karaciğer yağ yüzdesinde hafif azalma saptanmıştır.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ise silymarinin daha yüksek doz ve uzun kullanımında karaciğer enzimlerini düşürdüğü, inflamasyon belirteçlerini azalttığı gösterilmiştir. 2024 tarihli bir sistematik derlemede, farklı karaciğer hastalıklarından toplam yaklaşık 3846 hastayı içeren 29 RCT'nin %65'inde silymarin grubunda ALT/AST düzeylerinin belirgin şekilde azaldığı, %21'inde değişiklik olmadığı, %14'ünde ise artış görüldüğü belirtilmiştir (32).

Bununla birlikte, silymarinin karaciğer histolojisine (fibrozis, steatoz) belirgin bir etkisi olduğu net olarak gösterilememiştir (31,32). Özellikle viral hepatit B veya C'de, silymarinin viral yükü azalttığı ya da histolojik düzelme sağladığına dair bir kanıt bulunmamıştır (33).

Tablo 3. Bitkisel ve diğer takviyeler ile karaciğer sağlığı

Takviye	İnsan / Hayvan Çalışmaları	Çalışma Sayısı	Kanıt Düzeyi	Kılavuzda Öneriliyor mu?	Kullanılan Doz	Doğal Kaynaklar
Silimarin (Deve dikenini)	İnsan: NAFLD, HCV, PBC çalışmaları, Hayvan: Güçlü hepatoprotektif etki gösterilmiş	> 20	Karışık kanıt: ALT/AST üzerinde olumlu etkiler sık, ancak histolojik yarar net değil . Güvenli tolere edilir.	Rutin önerilmiyor	420 - 700 mg/gün	Deve dikenini tohumu
Kurkumin (Zerdeçal)	İnsan: NAFLD küçük RKÇ'ler Hayvan: Anti-NASH etkiler güçlü	> 10	Düşük-orta kanıt: Kilo ve TG düşüşü var; ALT/AST iyileşmesi tutarsız .	NAFLD için rutin önerilmez (deneysel kullanımda). Kılavuzlarda yer almıyor. Güvenlik iyi, etkinlik belirsiz.	500 - 1000 mg/gün	Zerdeçal baharatı
Resveratrol	İnsan: Küçük NAFLD çalışmaları Hayvan: Anti-steatoz/fibrosis etkileri var	> 8	Düşük kanıt: Karaciğer enzimleri veya histolojik etkisi gösterilemedi ; sadece inflamasyon markerlarında azalma.	Önerilmiyor	150 - 500 mg/gün	Üzüm kabuğu, yer fıstığı
Omega-3	İnsan: NAFLD/NASH (erişkin ve pediatrik) RKÇ'ler Hayvan: Anti-steatoz etkiler var	> 15	Orta kanıt: TG, ALT düşürüyor, karaciğer yağ içeriğini bir miktar azaltıyor .	Hipertrigliseridemi varlığında destek, kardiyasküler fayda vurgulanır	2 - 4 g/gün	Somon, uskumru
SAME	İnsan: Kolestatik hastalıklar (gebelik kolestatik, PBC), ALD çalışmaları; Hayvan: Kolestatik modellerinde etkin	Az	Orta düzey kanıt (kolestatik belirteçlerini düşürmede etkili ; siroz progresyonuna etkisi net değil).	PBC: UDCA'ya ek semptomatik tedavi olarak bahsedilir (prurit, yorgunluk için) ancak güçlü öneri yok. Gebelik Kolestatik: Kolestatik ve kaşıntıda yararlı, bazı rehberlerde 2. basamak. Diğer durumlarda rutin öneri yok.	800 - 1600 mg/gün	Endojen sentez (karaciğerde); besinlerde öncülleri mevcut ama takviye formunda alınır.
NAC	İnsan: AKY (IV NAC ile sağ kalım çalışmaları), NASH (E vit. + NAC kombine çalışmaları), ALD (NAC + Kortikosteroid) çalışmaları; Hayvan: Güçlü antioksidan etkiler	Az	Orta-yüksek kanıt (AKY'de yaşam kurtarıcı); düşük kanıt (kronik NAFLD/ALD'de belirgin yarar gösterilemedi).	Akut: Parasetamol hepatotoksitesinde ve erken evre akut yetmezlikte standart tedavi. Kronik: NAFLD/NASH veya ALD'de kılavuz önerisi yok (araştırma amaçlı).	Yükleme: 150 mg/kg IV İdame: 600 - 1800 mg/gün	Doğal kaynak yok (farmasötik)
Kahve	İnsan (gözlemsel)	> 20	Yüksek	Orta düzey tüketim öneriliyor	2-3 fincan/gün	Kahve çekirdeği

NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı; HCV: Hepatit C virüsü; PBC: Primer biliyer kolanjit; RKÇ: Randomize kontrollü çalışmalar; NASH: Non-alkolik steatohepatit; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; TG: Tiroglobulin; SAME: S-adenozilmetiyonin; ALD: Alkolik karaciğer hastalığı; UDCA: Ursodeoksikolik asit; NAC: Nasetilsistein; AKY: Akut karaciğer yetmezliği.

Tablo 4. Diyet takviyeleri kullanım süreleri, yan etkiler ve kontrendikasyonlar

Takviye	Uygulama Süresi	Yan Etkiler	Kontrendikasyonlar
SAME	3-6 ay	GIS rahatsızlıkları, anksiyete	Bipolar bozukluk
Silimarin	6-12 ay	İshal, alerjik reaksiyonlar	Asteraceae alerjisi
Vitamin E	12-24 ay	Kanama riski, GIS semptomları	Koagülopati
NAC	Akut kullanım	Bulantı, bronkospazm	Astım öyküsü
Enginar Özütü	3-6 ay	Safra taşı ağrısı	Safra yolu tıkanıklığı
Omega-3	6-12 ay	GIS rahatsızlıkları	Antikoagülan kullanımı

SAME: S-adenozilmetiyonin; NAC: Nasetil sistein; GIS: Gastrointestinal sistem.

Silymarin genellikle güvenli tolere edilir; nadiren mide-bağırsak yakınmaları bildirilmiştir (30).

Kılavuzlar, silymarin kullanımını NAFLD/NASH veya viral hepatit tedavisinde standart bir yaklaşım olarak önermemektedir.

Zerdeçal Ekstresi (Kurkumin)

Kurkumin, zerdeçal (*Curcuma longa*) baharatının ana etkin bileşeni olup nükleer faktör kappa (NF- κ B) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar yolları inhibe ederek antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Glutasyon-S-transferaz (GST) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimleri artırarak karaciğerin detoksifikasyon kapasitesini güçlendirir (34). Metabolik sendromla ilişkili durumlarda kurkuminin insülin duyarlılığını artırabileceği ve inflamatuvar sitokinleri azaltabileceği gösterilmiştir (34). RKÇ'lerde, günlük 500-1000 mg dozunda kurkumin verilen NAFLD hastalarında plaseboya kıyasla karaciğer yağlanması (ultrason/MR) ve ALT düzeylerinde iyileşmeler rapor edilmiştir. Örneğin 2019'da yapılan bir çalışmada 8 hafta boyunca 1000 mg/gün kurkumin kullanan hastaların %75'inde karaciğer yağlanmasında azalma saptanırken, plasebo grubunda bu oran %4 bulunmuştur (35).

Bununla birlikte 2024 yılında yayınlanan bir meta-analiz, kurkuminin karaciğer enzimleri üzerinde istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmadığını ortaya koymuştur (36). Kurkuminin biyoyararlanımı düşük olduğundan genellikle piperin içeren karabiber ile birlikte kullanımı tercih edilir (34). Kılavuzlar, kurkuminin NAFLD veya NASH tedavisinde kullanımını henüz önermemektedir (34).

Resveratrol

Resveratrol, üzüm kabuğu, yer fıstığı ve bazı meyvelerde bulunan doğal bir polifenoldür. Antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle karaciğer hastalıklarında da araştırılmıştır (37). Küçük ölçekli çalışmalarda resveratrol takviyesinin insülin direncini azalttığı, vücut kompozisyonunu iyileştirdiği ve ALT düzeylerini hafifçe düşürdüğü rapor edilmiştir (38). Ancak 2021 tarihli bir meta-analizde, resveratrolün NAFLD hastalarında karaciğer enzimleri, glukoz düzeyi, lipid profili üzerinde plaseboya kıyasla anlamlı bir iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir (38). Bu nedenle resveratrolün rutin kullanıma dair bir öneri bulunmamaktadır.

Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Omega-3 yağ asitleri (özellikle eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid), antiinflamatuvar etkileri ve trigliserid düşürücü özellikleri ile tanınır (39). NAFLD patogenezinde hipertrigliseridemi ve hepatik lipid birikimi önemli rol oynadığından, omega-3 desteğinin karaciğer yağlanmasını azaltabileceği hipotezi test edilmiştir. Son yapılan meta-analizlerde omega-3 desteğinin NAFLD hastalarında ALT ve AST'yi düşürebildiği, serum trigliserid düzeylerini azaltabildiği ve HDL kolesterolü artırabildiği gösterilmiştir (13).

Ancak karaciğer histolojisini iyileştirdiğine dair kanıtlar zayıftır (13). Bu nedenle omega-3 yağ asitleri, NAFLD'de yalnızca hipertrigliseridemi varlığında trigliserid düşürmek amacıyla düşünülebilir (3).

Probiyotik ve Prebiyotikler

Barsak mikrobiyotası ile karaciğer arasındaki bağırsak-karaciğer eksenini, son yıllarda karaciğer hastalıklarının patogenezinde önemli bir alan olarak ortaya çıkmıştır. Özellikle NAFLD/NASH'ta disbiyozis, endotoksin translokasyonu ve bakteriyel metabolitlerin karaciğerde inflamasyonu tetiklemesi gibi mekanizmalar tanımlanmıştır (40).

Bu nedenle probiyotik (yararlı canlı bakteri takviyeleri) ve prebiyotik (lif ve benzeri bakteriyel destekler) kullanılarak mikrobiyota modülasyonunun karaciğer sağlığına katkı sağlayabileceği ileri sürülmüştür (41).

2022 yılında yapılan bir meta-analizde, NAFLD hastalarında probiyotik/simbiyotik takviyesinin ALT ve AST düzeylerini düşürdüğü, vücut kitle indeksinde hafif azalma sağladığı gösterilmiştir (41).

Siroz ve hepatik ensefalopati (HE) alanında da probiyotiklerin faydalı olabileceği, bazı çalışmalarda minimal HE'nin sıklığını azalttığı ve kognitif test performansını iyileştirdiği rapor edilmiştir (42). Probiyotik takviyeleri genellikle güvenlidir; ancak immün baskılanmış bireylerde bakteriyemi riski teorik olarak vardır (42).

Henüz probiyotiklerin rutin NAFLD tedavisinde kullanımına dair resmi bir öneri bulunmamaktadır (41).

S-adenozilmetiyonin

S-adenozilmetiyonin (S-AdMet), vücutta metilasyon reaksiyonlarında görev alan ve karaciğerde glutasyon sentezini destek-

leyen bir moleküldür. Aşağıdaki mekanizmalarla hepatoprotektif etkiler gösterir:

- **Metilasyon Reaksiyonlarında Anahtar Rol:** SAME, DNA, RNA, proteinler, fosfolipitler ve nörotransmitterler gibi birçok biyolojik molekül üzerinde metil grubu transferi sağlayarak metilasyon reaksiyonlarında ana metil donörü olarak görev yapar. Bu yolla gen ekspresyonu, hücresel proliferasyon ve diferansiyasyon süreçlerini düzenler.
- **Glutasyon Sentezinin Artırılması:** SAME, sülfhidril grubu vererek glutasyon (GSH) sentezini destekler. Bu mekanizma yoluyla hücresel antioksidan savunmayı güçlendirir ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu oksidatif stresin azaltılmasına katkıda bulunur.
- **Antiinflamatuvar Etki:** SAME, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini modüle ederek antiinflamatuvar bir etki gösterir. Özellikle TNF- α ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu baskılar. Bu etkiler NF- κ B sinyal yollarının inhibisyonu üzerinden de gerçekleşebilir.

Özellikle intrahepatik kolestaz ve PBC gibi durumlarda kolestatik biyokimya iyileştirebileceği düşünülmektedir (43,44). Bir çalışmada, SAME'nin kronik kolestatik hastalıkta serum bilirübin, ALP ve GGT düzeylerinde düşüş sağladığı gösterilmiştir (46). Ayrıca gebelik kolestazında intravenöz SAME'nin kaşıntı ve serum safra asidi düzeylerini azaltmada etkili olduğu rapor edilmiştir (44). Bununla birlikte, SAME'nin uzun vadede hastalık progresyonu veya sağ kalım üzerinde etkili olduğunu gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu yüzden SAME, güncel kılavuzlarda yalnızca semptomatik destek tedavisi olarak, kaşıntı kontrolünde üçüncü basamak bir seçenek olarak anılmaktadır (45).

N-asetilsistein

N-asetilsistein (NAC), glutasyon öncülüdür ve özellikle parasetamol zehirlenmesinde hayat kurtarıcı etkisi ile bilinir. Akut karaciğer yetmezliği (AKY) durumlarında, erken evrede verilen intravenöz NAC, transplantasyonsuz sağ kalımı artırabilmektedir (47). Erken evre AKY hastalarında 72 saatlik IV NAC tedavisi transplantasyonsuz sağ kalımı %52'den %70'e yükseltmiştir (46). Kronik karaciğer hastalıklarında (örneğin NAFLD/NASH) NAC'nin faydası ise sınırlı olup, net değildir.

Bazı çalışmalarda E vitamini ile kombine kullanımda ALT düzeylerinde ek iyileşme sağladığı öne sürülmüştür (47). Ancak NAC'nin monoterapi olarak kronik karaciğer hastalıklarında rutin kullanımı önerilmemektedir (47).

Enginar Özütü

Kafeoilkinik asit türevleri (örn. sinarin) sayesinde güçlü antioksidan etki gösterir. Safra akışını artırarak kolestaz semptomlarını hafifletir. Hepatik lipogenezi inhibe ederek steatozu azaltır. NAFLD hastalarında randomize çalışmalarda ALT ve AST düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır (13,17). Resmi kılavuz önerisi yoktur, ancak fonksiyonel dispepsi ve hafif NAFLD'de destekleyici olarak kullanılabilir.

Karahindiba Özütü

Karahindiba kökü, içerdiği 'seskiterpen laktonlar ve polifenoller' sayesinde karaciğerde oksidatif stresi azaltır. Hayvanlar üzerinde karahindiba kökünün 'hepatik lipit birikimini azalttığı' ve 'ALT/AST' enzimlerini düşürdüğü tespit edilmiştir. TGF- β 1 yolağını inhibe ederek karaciğer fibrozunu hafifletebileceği öne sürülmüştür (1,13,17).

KILAVUZLARDA TAKVİYELERE YAKLAŞIM ve GENEL DEĞERLENDİRME ve SONUÇ

Başlıca karaciğer hastalıkları derneklerinin güncel kılavuzları, besin takviyelerinin kullanımına temkinli yaklaşmaktadır. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği (AASLD) ve Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) gibi kuruluşlar, NAFLD/NASH tedavisinde yalnızca sınırlı bazı destek tedavilerini önermektedir (41,48).

E vitamini, biyopsi ile doğrulanmış, diyabeti olmayan NASH hastalarında, belirli şartlar altında kullanılabilecek destek tedaviler arasında yer almaktadır. AASLD ve EASL kılavuzlarında, sirozlu hastalarda veya diyabetik NASH olgularında E vitamini kullanımı önerilmemektedir.

Genel değerlendirme olarak, çalışmalar bazı besin takviyelerinin karaciğer sağlığı üzerinde faydalı etkileri olabileceğini ortaya koymuştur. Ancak sadece sınırlı bir kısmı (özellikle E vitamini belirli hasta gruplarında) klinik uygulamaya girmiştir.

Çoğu diğer takviye için:

- Klinik çalışmaların sayısı yetersizdir,

- Hasta seçiminde heterojenlik vardır,
- Doz ve preparat farklılıkları nedeniyle sonuçlar tutarsızdır.

Dolayısıyla **besin destekleri hiçbir zaman primer tedavi ve sağlık yaşam tarzı ve diyet önerilerinin yerine geçmemelidir.** Bu ürünlerin ancak kanıta dayalı, hekim gözetiminde, uygun hastada ve uygun dozda destek olarak kullanılması gereklidir.

KAYNAKLAR

- Del Ben M, Polimeni L, Baratta F, Pastori D, Angelico F. The role of nutraceuticals for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(1):88-95.
- Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(6):377-86.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the AASLD. *Hepatology.* 2018;67(1):328-57.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999-2014.e1.
- Sato K, Goshio M, Yamamoto T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition.* 2015;31(7-8):923-30.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675-85.
- Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *JAMA.* 2011;305(16):1659-68.
- Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int.* 2017;37(7):936-49.
- Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dose vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37-46.
- Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011;306(14):1549-56.
- Rezaei S, Tabrizi R, Nowrouzi-Sohrabi P, et al. The effects of vitamin D supplementation on anthropometric and biochemical indices in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:732496.
- Barchetta I, Carotti S, Labbadia G, et al. Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus. *Hepatology.* 2012;56(6):2180-7.
- Wang LL, Zhang PH, Yan HH. Functional foods and dietary supplements in the management of NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2023;10:1014010.
- Della Corte C, Mosca A, Vania A, et al. Good adherence to the Mediterranean diet reduces the risk for NASH and diabetes in pediatric patients with obesity: The results of an Italian Study. *Nutrition.* 2017;39-40:8-14.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
- Di Mauro S, Scamporrino A, Filippello A, et al. Clinical and Molecular Biomarkers for Diagnosis and Staging of NAFLD. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11905.
- Cai T, Song X, Xu X, et al. Effects of plant natural products on metabolic-associated fatty liver disease and the underlying mechanisms: a narrative review with a focus on the modulation of the gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1323261.
- Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: Current approaches and future directions. *Diabetologia.* 2016;59(6):1112-20.
- da Silva RP, Nissim I, Brosnan ME, Brosnan JT. Creatine synthesis: hepatic metabolism of guanidinoacetate and creatine in the rat in vitro and in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(2):E256-61.
- Balmer ML, Slack E, de Gottardi A, et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med.* 2014 May 21;6(237):237ra66.
- Shen YC, Chang YH, Fang CJ, Lin YS. Zinc supplementation in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2019;18(1):34.
- Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(4):421-7.
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL. *Hepatology.* 2014;60(2):715-35.
- Rodriguez-Ramiro I. New Insights into Nutrition and Gut-Liver Axis: A Focus on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2023;15(23):4917.
- Zhang Z, Huang Q, Zhao D, Lian F, Li X, Qi W. The impact of oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction on diabetic microvascular complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1112363.
- Liu Y, Wang R. Association between serum selenium and non-alcoholic fatty liver disease: Results from NHANES: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(28):e38845.

27. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol*. 2017;67(4):862-73.
28. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18016.
29. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet*. 2007;369(9559):397-408.
30. Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(2):139-43.
31. Loguercio C, Festi D. Silybin and the liver: From basic research to clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2011;17(18):2288-301.
32. Mohammadi S, Ashtary-Larky D, Asbaghi O, et al. Effects of silymarin supplementation on liver and kidney functions: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Phytother Res*. 2024;38(5):2572-93.
33. Seeff LB, Curto TM, Szabo G, et al; HALT-C Trial Group. Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial. *Hepatology*. 2008;47(2):605-12.
34. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*. 2017;6(10):92.
35. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Simental-Mendía LE, Majeed M, Sahebkar A. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomed Pharmacother*. 2016;82:578-82.
36. Malik A, Malik M. Effects of curcumin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Can Liver J*. 2024;7(2):299-315.
37. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(6):493-506.
38. Rafiee S, Mohammadi H, Ghavami A, et al. Efficacy of resveratrol supplementation in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2021;42:101281.
39. Jump DB, Depner CM, Tripathy S. Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease. *J Lipid Res*. 2012;53(12):2525-45.
40. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836-46.
41. Kim C, Behary J, Zekry A. The role of probiotic, prebiotic, and synbiotic supplements in obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Microb Health Dis*. 2021;3:e629.
42. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1327-37.e3.
43. Lieber CS. Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and nonalcoholic liver diseases. *Adv Pharmacol*. 1997;38:601-28.
44. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, et al. Oral S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis: A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1990;99(1):211-5.
45. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: The management of primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-72.
46. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al; Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009 Sep;137(3):856-64, 864.e1.
47. Ganz M, Szabo G. Immune and inflammatory pathways in NASH. *Hepatology Int*. 2013;7(Suppl 2):771-81.
48. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.